

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候
群の発症・予後規定因子の検討と医療提供体制の構築
のための研究

平成 31 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 五十嵐 隆

目次

I. 総括研究報告書

腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子の検討と医療提供体制の構築のための研究 …………… 1

五十嵐 隆

II. 分担研究報告書

1. 腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子を検討する症例対照研究…………… 8

研究分担者

宮入 烈	国立成育医療研究センター 感染症科
佐古 まゆみ	国立成育医療研究センター 臨床試験推進室
砂川 富正	国立感染症研究所 感染症疫学センター(第二室)
石倉 健司	北里大学病院 小児科

研究協力者

明神 翔太	国立成育医療研究センター 感染症科
小林 徹	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
清家 美和子	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
岡田 真実	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
朴 慶純	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
高橋 啄理	国立感染症研究所 感染症疫学センター(第二室)

2. 腸管出血性大腸菌の病原体保有者に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討する後ろ向きコホート研究…………… 19

研究分担者

宮入 烈	国立成育医療研究センター 感染症科
砂川 富正	国立感染症研究所 感染症疫学センター(第二室)
佐古 まゆみ	国立成育医療研究センター 臨床試験推進室
窪田 満	国立成育医療研究センター 総合診療部研究協力者

研究協力者

明神 翔太	国立成育医療研究センター 感染症科
小林 徹	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
清家 美和子	国立成育医療研究センター 臨床研究センター

岡田 真実	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
朴 慶純	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
高橋 琢理	国立感染症研究所 感染症疫学センター(第二室)
安岡 圭子	世田谷保健所 感染症対策課
中坪 直樹	東京都福祉保健局 健康安全部 感染症対策課
岡部 信彦	川崎市健康福祉局 健康安全研究所
三崎 貴子	川崎市健康福祉局 健康安全研究所

3. 腸管出血性大腸菌感染症に伴う脳症発症例の臨床的・画像的特徴を検討する症例集積研究……………25

研究分担者

宮入 烈	国立成育医療研究センター 感染症科
久保田 雅也	国立成育医療研究センター 神経内科
壺井 伯彦	国立成育医療研究センター 集中治療科

研究協力者

明神 翔太	国立成育医療研究センター 感染症科
阿部 裕一	国立成育医療研究センター 神経内科
高梨 潤一	東京女子医科大学八千代医療センター 小児科
森 壱	東京大学大学院医学系研究科 放射線医学講座

III. **研究成果の刊行に関する一覧表**……………33

平成31年度 厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
総括研究報告書

腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子の検討と
医療提供体制の構築のための研究

研究統括者 氏名 五十嵐 隆 国立成育医療研究センター

研究要旨

腸管出血性大腸菌(EHEC)はベロ毒素を産生し、感染した場合は重篤な腸炎や溶血性尿毒症症候群(HUS)・脳症を来し重篤な転帰をたどる事も少なくない。感染した患者のマネジメントについては医学的なエビデンスが不足しており、具体的には病原体保菌者や腸炎発症者への抗菌薬投与の是非、脳症発症例へのステロイド投与の有用性については明確な答えが出ていない。本研究班ではこれらの臨床的疑問に対するエビデンスを創出するために全国レベルの臨床研究を計画してきた。本年度は、腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子を検討する症例対照研究、腸管出血性大腸菌の病原体保有者に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討する後ろ向きコホート研究、腸管出血性大腸菌感染症に伴う脳症発症例の臨床的・画像的特徴を検討する症例集積研究、の3研究を計画・実施した。では先行研究の限界を克服した研究デザインを設計し、EHEC 感染症に対する抗菌薬をはじめとした治療介入とHUS 発症の関連を検討した。ケース(HUS 発症者)90人、コントロール(HUS 非発症者)371人の解析を行った。全年齢では抗菌薬投与とHUS 発症の関連は認められなかったが、小児に限定したサブグループ解析では抗菌薬投与、特にホスホマイシンの投与がHUS のリスクを下げる可能性が示された(調整オッズ比 0.590; 95%信頼区間 0.3-1.0)。では東京都内で報告された EHEC 感染症に関して、国立感染症研究所が保有する感染症発生動向調査システム(NESID)と各保健所が有する積極的疫学調査票を起点とした疫学調査を計画した。では日本国内で発生した HUS 脳症の診療実態を明らかにするために調査票を用いた症例集積研究を開始した。

A . 研究目的

腸管出血性大腸菌(Enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC)感染症は毎年約 2500-3000 件発生し、溶血性尿毒症症候群(Hemolytic uremic syndrome: HUS)もまた 100 例程度の発生がある。HUS に伴い発生する腎障害や脳症は予後不良であり、一部の患者においては後遺症や

死亡をきたす。本研究班では 2014 年の研究代表者らによる指針でも現在の医学的エビデンスが不足すると判断された、以下の臨床的な疑問点について検討することを本研究の目的とした

EHEC 感染症に対する抗菌薬投与をはじめとした介入と HUS 発症の関連を

検討すること。

EHEC 感染症が HUS に進展するリスク因子のうち、介入可能な抗菌薬投与については、予後を増悪させるという報告と改善させるという報告が混在し、学術的にも結論が出ていない。抗菌薬の有用性が確認された場合は早期介入による HUS の発生減少に寄与し、有用性が確認されない場合は抗菌薬使用回避と適正使用につながる。

EHEC の病原体保菌者に対する抗菌薬投与が副作用なく排菌期間を短縮するかどうかを検討する。

EHEC の無症候性保菌者への対応は定まったものがなく、長期にわたる排菌は就労や就学に影響を与える。抗菌薬による除菌が妥当な処置であることが明らかになれば、臨床・行政指導の現場で有用である。

日本国内で発生した HUS 脳症の診療実態を明らかにすること。

EHEC 感染症に関連した脳症は稀ではあるが、集学的治療を行なった場合でも依然予後不良である。国際的にはステロイドパルス療法や血漿交換療法の有効性が症例報告レベルで報告される中、我が国における HUS 脳症に対する診療実態は明らかではない。予後改善に向けて HUS 脳症を発症した患者の詳細調査が必要である。

B . 研究方法

腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子を検討する症例対照研究

本研究は EHEC 感染症患者に対する抗菌薬投与と HUS 発症の関連を検討するケース・コントロール研究である。感染症発

生動向調査に 2017 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに全国の保健所に対して届けられ、感染症発生動向調査システム (NESID) に入力された、ステータス確認済みの EHEC 感染症患者全てに関する個人情報に該当しない一部情報について、国立感染症研究所感染症疫学センターから国立成育医療研究センターの研究者に提供された。国立成育医療研究センターの研究者は、届出医療機関 (医師) に調査票を用いて情報提供を要請した。得られた情報は国立成育医療研究センターで集約し分析を行った。

腸管出血性大腸菌の病原体保有者に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討する後ろ向きコホート研究

本研究は EHEC 感染症患者 (患者・無症状病原体保有者) に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討する後ろ向きコホート研究である。患者と無症状病原体保有者では便培養陰性化の確認方法が異なるため、患者群と無症状病原体保有者群の二群に分けて、それぞれの群で抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討した。感染症発生動向調査に 2017 年 1 月 1 日以降 2018 年 12 月 31 日までに東京都内保健所に対して届けられ、NESID に入力された、ステータス確認済みの EHEC 感染症患者全てに関する「NESID 番号」「報告年月日」「保健所受理日」「年齢」「性別」「届出元医療機関名」「届出先保健所名」に関する電子データが、国立感染症研究所感染症疫学センターから東京都の承諾の元に国立成育医療研究センターの研究者に提供された。国立成育医療研究センターの研究者は、届出先保健所に調査票を用いて情報提供を要請した。

腸管出血性大腸菌感染症に伴う脳症発症例の臨床的・画像的特徴を検討する症例集積研

本研究は全国の医療機関において 2011 年 6 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに EHEC 感染症に併発する脳症と診断された患者を対象とした症例集積研究である。全国の小児神経専門医のネットワークで構成される小児神経症例検討会のメーリングリストで研究協力依頼を发出了。研究対象者に該当する症例経験があった医師・医療機関は研究協力の意思がある場合、研究班に対して情報提供が可能である旨の連絡を行っていただいた。研究協力の意思表示のあった医師(医療機関)に対して調査票を送付し、診療録を参照しながら回答いただいた。回答済みの調査票は経過中に撮影された頭部画像データとともに研究事務局に返送を依頼した。調査票と頭部画像データを解析した。

C . 研究結果

・研究代表者(五十嵐)

EHEC 感染症を発症した患者に対する抗菌薬をはじめとした介入と HUS 発症の関連を検討するための症例対照研究をデザインし、研究は完了した。EHEC 保菌者の排菌期間調査のために、東京都の各自治体を対象に、抗菌薬曝露の有無により保菌状況、症状出現の有無を検討する後方視的コホート研究をデザインした。全国の医療機関で発生した EHEC 感染症に続発する脳症の診療実態を明らかにするための症例集積研究をデザインし、開始した。NESID の一部データを臨床研究に応用する方法を国立感染症研究所と協同して確立した。厚生労働省に依頼し、全国の自治体

に向けた研究協力に関する通知発出を行なった。

研究に関する情報を一般公開するための研究用ホームページを整備した。

・研究分担者(宮入、佐古、砂川、石倉) 腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子を検討する症例対照研究：

2017 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに NESID に登録された EHEC 感染症は 7760 人であった。そのうち 182 人(2.3%)が HUS を発症したと報告されており、これをケース群とした。各ケースを性別・年齢、血便有無をマッチング因子として 1:5 のコントロール群を選定した。研究対象として 1092 人(ケース 182 人、コントロール 910 人)を選定し、各患者の届出医師・医療機関に対して調査票を送付した。調査票を回収後に適格性を確認した後、ケース 90 人(49%)、コントロール 371 人(41%)を解析対象とした。

解析用データセットのケース群の分布は NESID の HUS 発症者の分布と概ね一致しており、解析用データセットのコントロール群はマッチング後コントロール群の分布と概ね一致していた。最終的に解析に用いたケース群とコントロール群は、地域分布の違いを除いてベースラインの特性に有意な差はなかった。ケースは女性である割合が高かった($p=0.341$)。ケースでは嘔吐($p<0.001$)、発熱($p<0.001$)、重度の血便($p<0.001$)を認めた割合がコントロール群に比べて有意に高かった。ベロ毒素 1 型は、ケースで群はコントロール群に比べて有意に検出率が低かった($p<0.001$)。ケース群では血清型 0157 の検出頻度が有意に高く($p<0.001$)、血清型 026 を検出した患者で HUS を発症し

た患者はいなかった ($p < 0.001$)。合併症や死亡した者の割合はケース群の方が有意に高かった(それぞれ $p < 0.001$, 0.007)。

単変量条件付きロジスティック回帰分析では、 β -ラクタム系薬剤および止痢剤の調整オッズ比はそれぞれ 2.47 (95%信頼区間 1.54~3.98)、2.54 (95%信頼区間 1.37~4.72)であった。ホスホマイシンの調整オッズ比は 0.52 (95%信頼区間 0.33~0.81)であった。成人に限定したサブグループ解析では、 β -ラクタム系薬の調整オッズ比 3.06 (95%信頼区間 1.26~7.46)であった。小児のみでのサブグループ解析では、 β -ラクタム (調整オッズ比 2.27、95%信頼区間 1.29~4.02)および止痢剤 (調整オッズ比 2.96、95%信頼区間 1.43~6.12)という結果が得られた。抗菌薬に関しては、全抗菌薬をまとめた場合は調整オッズ比 0.46 (95%信頼区間 0.28~0.75)であり、ホスホマイシンに限定すれば調整オッズ比 0.38 (95% CI 0.23~0.62)であった。

多変量条件付きロジスティック回帰分析では、小児患者において全抗菌薬投与およびホスホマイシンの調整オッズ比はそれぞれ 0.56 (95%信頼区間 0.32~0.98)、0.58 (95% CI 0.34~1.01)であった。

全年齢における主解析、成人と小児に分けたサブグループ解析ともに、単変量条件付きロジスティック解析分析・多変量条件付きロジスティック回帰分析において、血清型 0157 と HUS 発症との間に有意な関連は認められなかった。

・研究分担者(宮入、砂川、佐古、窪田)
腸管出血性大腸菌の病原体保有者に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討する後ろ向きコホート研究：

本分担研究は平成 31 年度内での研究開

始と集計・解析を計画していたが、研究開始準備が整った矢先に新型コロナウイルス感染症の流行が始まり、東京都内保健所における実施が困難な状況となった。このため令和 2 月 5 月上旬現在で研究開始には至っていない。

研究開始に向けた準備を行ってきた中でこれまで未解決であったいくつかの検討事項が判明した。NESID の情報を起点とした臨床研究の実施が可能なのかどうかという問題に直面したが、国立感染症研究所と調整の上で NESID 情報の臨床研究への応用方法を確立した。また、保健所や地方衛生研究所が有する積極的疫学調査票のフォーマットは全国的には統一されていないことや、三類感染症共通のものであるため調査項目には EHEC 感染症には適さない内容が多いこと、病原菌保菌者に対する便培養陰性化の確認タイミングや方法が統一されていないことなどが明らかとなり、保健所などの自治体における業務改善を念頭に政策提言ができる可能性が浮上した。

・研究分担者(宮入、壺井、久保田)
腸管出血性大腸菌感染症に伴う脳症発症例の臨床的・画像的特徴を検討する症例集積研究：

当該期間において HUS による脳症患者は国立成育医療研究センターでの経験が 9 例あり、令和 2 年 3 月の時点で外部医療機関から 2 例の症例経験に関する協力が得られた。このため平成 31 年度は合計 11 例の症例に関する集計を行った。国立成育医療研究センターにおいては年度ごとの発症者数は 0-4 例であった。11 例の月齢中央値は 50 ヶ月、9 例が女児であった。血清型は 1 例が 06 によるものであったが、残りの 10 例では 0157 が同定されていた。頭部 CT で異常所見を認めていたのは 7 例

であった。神経学的後遺症はなしから死亡まで様々であった。現在症例を継続して回収しており、生存例と死亡例について、患者の検査所見や抗菌薬投与、ステロイド投与、血漿交換療法の有無に関する検討はサンプルサイズを増やしてから行う予定である。

D. 考察

分担研究の結果から、小児の EHEC 感染症患者において、抗菌薬、特にホスホマイシンによる治療を受けた患者では、HUS 発症リスクが低下する可能性が示唆された。これまで国際的には EHEC 感染症患者に対する抗菌薬投与が HUS 発症に与える影響に関して長きに渡り議論され、未だに賛否両論が分かれていることもあり、我々の研究結果は医学界に新たな知見をもたらすことになるものである。全年齢を対象とした解析および成人を対象とした解析では有意な結果は得られなかったが、成人はそもそも HUS の発症者が小児と比較すると圧倒的に少なく、多彩な基礎疾患や薬剤使用などが結果を修飾している可能性がある。今回の結果から小児の胃腸炎患者に対するホスホマイシンの投与が推奨されるかどうかには慎重な判断が必要である。少なくともウイルス性胃腸炎に抗菌薬投与が無効であることは自明なため、発症早期のタイミングでは EHEC 以外の他微生物による感染性胃腸炎を含めた他疾患の鑑別に加えて重症度の判定と適切な支持療法が優先される。ホスホマイシンは日本やイタリアなど限られた国でしか使用されていない抗菌薬であり、EHEC 感染症に対する抗菌薬投与の有効性に関する研究は非常に限られているのが現状である。今後は日本以外での他の人種や国においても同様の結果が得られるかどうかや、サンプル数を増や

して成人でも同様の結論が得られるかどうか、などを検証する必要がある。

分担研究は令和 2 月 5 月上旬現在で本来の研究目的は果たせていない状況ではあるが、研究開始に向けた準備を行ってきた中でこれまで未解決であったいくつかの検討事項が判明した。まず NESID の情報を起点とした臨床研究の実施が可能なかどうかという問題に直面した。NESID は原則として感染症発生動向調査やアウトブレイク時の疫学調査などの公衆衛生上の目的のみでの利用が許可されていることもあり、今回の臨床研究としての利用に関しては議論が必要であった。EHEC 感染症の排菌期間に関しては先行研究が非常に少ないこともあり、特に無症状病原体保有者に対する治療や便培養陰性化の確認回数・タイミングなどは各自治体の判断に委ねられているところが大きい。公衆衛生上の重要な命題であることを東京都内保健所、および国立感染症研究所・厚生労働省と認識を共有した。この上で厚生労働省から研究の実施に関して全国自治体に対する通知を發出していただき、広く周知した。研究計画に関して研究用ホームページに公開した。NESID 番号の提供に関しても、その利用が各保健所内での対象者同定のみで使用され、かつ対象者同定から調査票への回答までの流れに研究者が関与しないこと、対象者が研究への参加辞退の意志を表明できるように最大限の機会を設ける努力を行う計画であること、などを条件に最終的に許可された。国立感染症研究所内では NESID 情報の研究者への提供に関して前例は存在するが所定の手続き方法が決まっていなかったが、今回の流れが文書として記録・保存されることになったため、今後同様の研究計画が立案された

際には応用できる内容になると考えられる。また、保健所や地方衛生研究所が有する積極的疫学調査票のフォーマットは全国的には統一されていないことや、三類感染症共通のものであるため調査項目にはEHEC感染症には適さない内容が多いこと、病原菌保菌者に対する便培養陰性化の確認タイミングや方法が統一されていないことなどが明らかになった。特に飲食業などの特定の業種に就業する保菌者に対しては職務復帰に便培養陰性化が義務付けられているにも関わらず、そのタイミングや陰転化確認の回数などの判断は自治体に委ねられているところが大きく、現場の苦勞が大きいことが推察された。公衆衛生上の重要なテーマであることは明らかなため、社会情勢の推移を見ながら東京都内保健所における実施が現実的となるタイミングを見て研究を開始する方針である。

分担研究 では、全国研究を計画するにあたり、画像データの解析と集中治療室における詳細な経時的な経過を評価できるような調査票・症例経過表を作成した。症例をリクルートするにあたり、HUS脳症に特異的な届出方法・およびデータベースが存在しないことが明らかになった。EHEC感染症を診断した医師は感染症法に基づいて直ちに最寄りの保健所に届出を行う必要があり、届出票には脳症発生有無を記載することができるが、発症初期の届出の段階では脳症を発症していない可能性が高い。保健所はEHEC感染症に関しては排菌の陰性化を確認する必要があるため全例の臨床経過をフォローアップしているが、脳症の診断に至ったかどうか、診断基準を適切に満たしているかどうかの判断は医師の報告によるところが大きい。また、HUS脳症と診断した場

合であっても専用の届出方法は存在せず、急性脳炎に関するものとして届出られている場合がある。国内のEHEC感染症に関する疫学情報は、保健所の積極的疫学調査の結果を元に国立感染症研究所の感染症発生動向調査データベースに集約されるが、上記理由からEHEC感染症に続発する脳症の疫学は実際よりもはるかに過小評価されている可能性がある。我々は研究開始にあたって、HUS脳症と診断した症例の経験があるかどうかを、小児神経専門医のネットワークを通じて呼びかけた上で、全国の医師の自発的な研究協力意思に頼るという方法を取らざるを得なかった。平成31年度は国立成育医療研究センターでの経験症例の他に2例のみの集計となったが、分担研究 では2017年から2018年の2年間を対象に回収した90例のHUS発症例のうち13例が脳症を発症したと報告を受けているため、これらの回答医師・医療機関に対して追加の協力をいただくなど、今後も引き続き症例のリクルートを進めた上で、過去最大規模の症例集積研究としてアカデミアに報告したいと考えている。

以上のように、分担研究 は研究開始後、最終解析まで実施することができたが、分担研究 は症例を継続して集積中であり、分担研究 は新型コロナウイルスの流行による影響もあり研究開始を延期している状況である。分担研究 は本研究班全体としての主軸となる重要な研究テーマであり、得られた研究結果は医学界に大きなインパクトを与えるものとなるだろう。分担研究 に関しても公衆衛生上の重要な関心事であることもあり、引き続き研究を進めながら研究結果をなるべく早く報告したい。

E . 結論

1. 15 歳未満の小児における EHEC 関連感染症に対するホスホマイシンの投与は、HUS 発症リスクの低下と関連している可能性がある。
2. EHEC の病原体保有者に対する抗菌薬投与が排菌期間に与える影響は公衆衛生上の観点からも喫緊に解明すべきである。
3. EHEC 感染症に起因する HUS 脳症は集学的な治療に関わらず不幸な転帰をたどることがある。国内での発生頻度を含めた疫学は過小評価されてい

る可能性がある。引き続き症例集積を進め、我が国における HUS 脳症に関する診療実態を報告する必要がある。

F . 健康危険情報 特になし

G . 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

平成31年度 厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
分担研究報告書

腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群発症の
発症・予後規定因子を検討する症例対照研究

研究分担者 氏名

宮入 烈	国立成育医療研究センター 感染症科
佐古 まゆみ	国立成育医療研究センター 臨床試験推進室
砂川 富正	国立感染症研究所 感染症疫学センター(第二室)
石倉 健司	北里大学病院 小児科

研究協力者:

明神 翔太	国立成育医療研究センター 感染症科
小林 徹	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
清家 美和子	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
岡田 真実	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
朴 慶純	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
高橋 琢理	国立感染症研究所 感染症疫学センター(第二室)

研究要旨

腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症に罹患した患者の多くは腸炎を呈し、一部は溶血性尿毒症症候群(HUS)を発症し重篤な転帰をたどる。腸炎を発症した患者に対して抗菌薬投与を行う事の是非は明らかになっていない。我々は先行研究の限界を克服した研究デザインを設計し、EHEC 感染症に対する抗菌薬をはじめとした治療介入と HUS 発症の関連を検討した。感染症発生動向調査に2017年1月1日から2018年12月31日までに全国の保健所に対して届けられ、感染症発生動向調査システム(NESID)に入力された者からケースとコントロールを選定した。選定した患者の届出医師に対して調査票を送付し、診療情報に関する情報を得た。ケース(HUS発症者)90人、コントロール(HUS非発症者)371人の解析を行った。患者背景を比較した他、主要な解析には条件付きロジスティック回帰分析を用いた。全年齢での主解析では抗菌薬投与と HUS 発症の関連は認められなかったが、既報と同様に止痢剤の投与が年齢に関わらず HUS のリスクとなりうる事が判明した他、小児に限定したサブグループ解析では抗菌薬投与、特にホスホマイシンの投与が HUS のオッズ比が有意に低かった(調整オッズ比 0.590; 95%信頼区間 0.3-1.0)。小児の EHEC 感染症患者に対してはホスホマイシンの投与が HUS 発症のリスクを下げる可能性がある。

A. 研究目的

腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli*; EHEC) は毒素を産生し、出血性腸炎や溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome; HUS) の原因となる。HUS は溶血性貧血・血小板減少・急性腎機能障害の 3 主徴をもって診断され、先進諸国における小児の急性腎障害の原因として最も頻度が高い。

HUS 発症に関わるリスク因子として、年齢、性別などの背景因子、症状の重症度、病原菌株などが知られている。診療介入として止痢剤の投与が発症リスクをあげることが知られているが、抗菌薬投与については一定の結論が出ていない。

1992 年にカナダで行われたランダム化比較試験 (n=47; ST 合剤投与 22, 非投与 25) で、EHEC による感染性胃腸炎に対する抗菌薬投与は急性期の症状改善、および HUS 発症と関連がないことが示された¹⁾。2016 年のメタアナリシスでは EHEC 感染症に対する抗菌薬投与 (ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、キノロン系、メロニダゾール、ST 合剤) は HUS 発症リスクを上昇させる (OR 2.24; 95%CI 1.45-3.46) と結論づけられた²⁾。欧米ではこれらの研究結果を踏まえて EHEC 感染症に対して抗菌薬は投与しないことが推奨されている。

我が国からの報告では、レボフロキサシン投与が HUS 発症と関連がないとする報告 (孤発例; 16 歳以上の患者 15 人が対象, うち HUS1 例) があるほか³⁾、1999 年に池田ら (アウトブレイク事例; 小児 292 人が対象, うち HUS36 人)、2015 年に田尻ら (孤発例; 高次医療機関へ入院した小児 118 人が対象, うち HUS64 人) が胃腸炎発症後早期のホスホマイシン投与が HUS 発症予防に有用である (OR 0.15; 95%CI 0.03-0.78, OR 0.15; 95%CI 0.05-0.45) と報告した^{4,5)}。我が国のガイドラインでは、EHEC 感染症に対する抗

菌薬の使用と HUS 発症に関しては一定の結論はないとしている⁶⁾。

我が国の EHEC 感染症のアウトブレイク事例と孤発例を含めた全届出患者を対象とした、抗菌薬投与と HUS 発症の関連を検討した先行研究は存在しない。また、先行研究はサンプリングバイアスが大きく、患者の重症度という交絡に対して十分に対処できていないため因果関係を適切に推定することができない。具体的には 2016 年の欧米のメタアナリシスに投入された先行研究では血便の有無・回数等で重症度の調整は行われていない。また 2015 年の症例対照研究⁵⁾では患者の重症度を考慮した解析が一部行われていたものの、登録された患者は特定の高次医療機関を受診した患者群であり母集団を反映していなかった。

以上のように国内外において EHEC による感染性胃腸炎に対する抗菌薬投与の是非に関しては議論が分かれており、特に我が国で頻用されているホスホマイシンをはじめとした抗菌薬投与が HUS を予防する効果があるのかどうかは患者の予後改善、および抗菌薬適正使用を進めるにあたっても喫緊に解明すべき課題である。本研究の目的は、EHEC 感染症に対する抗菌薬投与をはじめとした治療介入とその後の HUS 発症の関連を検討することである。

B. 研究方法

本研究のデザインは、EHEC 感染症患者に対する抗菌薬投与と HUS 発症の関連を検討するケース・コントロール研究である。感染症発生動向調査に 2017 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに全国の保健所に対して届けられ、感染症発生動向調査システム (NESID) に入力された、ステータス確認済みの EHEC 感染症患者全てに関する個人情報に該当しない一部情報について、国立感染症研究所感染症疫学センターから国

立成育医療研究センターの研究者に提供された。国立成育医療研究センターの研究者は、届け出た「届出医療機関(医師)」に情報提供(統一された調査票への回答)を要請した。得られた情報は国立成育医療研究センターで集約し分析を行った。

本研究は厚生労働省の用命をうけ、国立感染症研究所感染症疫学センターの協力のもと、国立成育医療研究センターが主体となって実施し、全国の医療機関の協力のもとに行われた。本研究の実施に際しては国立成育医療研究センター・国立感染症研究所における倫理審査委員会での審査を完了し承認を得た。

B.1. 研究対象者:

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を研究対象者とした。

B.1.1. 選択基準

1. 感染症法に基づき EHEC 感染症として全国の保健所に届け出られた者。
2. 2017年1月1日から2018年12月31日の期間に感染症発生動向調査(NESID)に情報登録された者。
3. NESIDに登録された情報のうち、性別・年齢・血便有無の項目に欠損値がない者。

ケース群の選択基準

・NESIDへの届出情報としてHUS発症の記録がある。

コントロール群の選択基準

・NESIDへの届出情報としてHUS発症の記録がない。
・ケースの症例と性別・年齢・血便有無でマッチングさせた症例。

B.1.2. 除外基準

1. NESIDに無症状病原体保有者として登録されている場合。
2. 各医師、医療機関・保健所から研究協力依頼書に添付の回答書で研究協力拒否の意思表示があった場合。
3. 各医師、医療機関・保健所に督促の連絡を行なった際に研究協力拒否の意思表示があった場合。
4. 各医師、医療機関・保健所に督促の連絡を2回行った後も調査票の返送がない場合。
5. 患者本人や家族から研究対象となることを拒否する意思表示があった場合。

ケース群の除外基準

調査票の回収後に表1に示すHUSの診断基準を満たしていないことが判明した場合。

コントロール群の除外基準

調査票の回収後に経過中にHUSを発症していたことが判明した場合。

表 1. HUS の診断基準⁶⁾

以下の3主徴を全て満たす場合にHUSと診断する。

1. 溶血性貧血: 破碎状赤血球を伴う貧血でHb 10g/dL未滿
2. 血小板減少: 血小板数 < 15万/ μ L
3. 急性腎障害: 血清クレアチニン値が年齢・性別基準値の1.5倍以上(小児の血清クレアチニン値は小児腎臓学会の基準値を用いる)

B.2. 調査項目

本研究で収集した項目は(1)NESID から収集した情報、(2)全国の届出医師(医療機関)から調査票として収集した情報に分けられる。調査票はケース群用、コントロール群用とで一部調査内容が異なるものを用意した。

B.2.1. NESID から収集した情報は以下の通りである。

2017年1月1日以降2018年12月31日までに全国の保健所にEHEC感染症と

して届け出られた患者に関する、「保健所届出年月日」「医療機関名・保健所名」「医療機関所在地(住所・都道府県名)」「届出医師名」「年齢」「性別」「血便有無」の情報。

B.2.2. 全国の届出医師(医療機関)からCRFとして収集した情報は表2, 3の通りである。表2, 3の下線付きの項目は必須項目とし、回収ができなかった場合は除外対象とした。

表2. ケース群用(HUS発症者用)

分類	項目
回答記入者	氏名、電話番号、メールアドレス
1. 患者背景	<u>生年月</u> 届出時点の体重(kg単位で自由記載、または不明) 他施設からの紹介(有無、医療機関名、紹介医師名) 他施設への紹介(有無、医療機関名、診療科名) 紹介理由(経過観察目的・点滴管理目的・HUS管理目的・脳症管理目的・その他自由記載) 入院の有無(入院理由:経過観察目的・点滴管理目的・HUS管理目的・脳症管理目的・その他自由記載) 慢性腎疾患の有無(有無・不明) 免疫不全症の有無(有無・不明) NSAIDsの常用(有無・不明) 抗菌薬の常用(有無・不明)
2. 症状	<u>嘔吐</u> (有無・不明、症状出現日・不明) <u>下痢</u> (有無・不明、症状出現日・不明) <u>腹痛</u> (有無・不明、症状出現日・不明) <u>発熱</u> (有無・不明、症状出現日・不明) <u>血便</u> (有無・不明、症状出現日・不明) 血便ありの場合 全経過における症状最悪値(程度、記録日)
3. 検査	実施有無 医療機関初回検査値と経過中の最悪値・検査日 検査内容は以下の項目を回答 白血球数 ヘモグロビン 血小板数 C反応性蛋白/CRP 血清尿素窒素/BUN

	血清クレアチニン/Cr 血清 Na 濃度 AST(GOT) ALT(GPT)
4. 溶血性尿毒症症候群 (HUS)の診断に関する情報	<u>HUSの診断日</u> HUSの診断に用いた検査結果と検査実施日(ヘモグロビン・血小板数・血清クレアチニン/Cr)・破碎状赤血球の所見(有無・不明)
5. 腸管出血性大腸菌感染症診断のための検査	便培養からの腸管出血性大腸菌検出(有無・不明) ベロ毒素(VT1VT2, VT1, VT2, VT 陽性 型不明, その他, 未実施) 血清型(O157, O26, O103, O111, その他, 未実施) 血清抗ベロ毒素抗体(陰性, 陽性, 未実施)
6. 薬剤投与歴	抗菌薬(投与有無・薬剤名・投与開始日) 止痢剤(投与有無・薬剤名・投与開始日) 整腸剤(投与有無・薬剤名・投与開始日)
7. 転帰	最終受診時点での転機 治癒(症状は完全に消失し感染前の健康状態まで回復) 後遺症あり(何らかの後遺症があり継続しての通院が必要) 死亡(今回の腸管出血性大腸菌感染症の経過中に死亡) 不明 最終受診日(転帰死亡の場合は死亡日)(日付・不明) 腸管出血性大腸菌感染症に伴う脳症(有無・不明・脳症診断日) HUS 脳症の診断基準該当項目 透析の実施(有無・不明)

表 3. コントロール群用(胃腸炎患者用)

分類	項目
回答記入者	氏名、電話番号、メールアドレス
1. 患者背景	<u>生年月</u> 届出時点の体重(kg 単位で自由記載、または不明) 他施設からの紹介(有無、医療機関名、紹介医師名) 他施設への紹介(有無、医療機関名、診療科名) 紹介理由(経過観察目的・点滴管理目的・HUS 管理目的・脳症管理目的・その他自由記載) 入院の有無(入院理由:経過観察目的・点滴管理目的・HUS 管理目的・脳症管理目的・その他自由記載) 慢性腎疾患の有無(有無・不明) 免疫不全症の有無(有無・不明) NSAIDs の常用(有無・不明) 抗菌薬の常用(有無・不明)

2. 症状	嘔吐（有無・不明、症状出現日・不明） 下痢（有無・不明、症状出現日・不明） 腹痛（有無・不明、症状出現日・不明） 発熱 ⁵ （有無・不明、症状出現日・不明） 血便（有無・不明、症状出現日・不明） 血便ありの場合 全経過における症状最悪値（程度、記録日・不明）
3. 検査	実施有無 医療機関初回検査値と経過中の最悪値・検査日 検査内容は以下の項目を回答 白血球数 ヘモグロビン 血小板数 C 反応性蛋白/CRP 血清尿素窒素/BUN 血清クレアチニン/Cr 血清 Na 濃度 AST(GOT) ALT(GPT)
4. 腸管出血性大腸菌感染症診断のための検査	便培養からの腸管出血性大腸菌検出（有無・不明） ベロ毒素(VT1VT2, VT1, VT2, VT 陽性 型不明, その他, 未実施) 血清型(O157, O26, O103, O111, その他, 未実施) 血清抗ベロ毒素抗体（陰性, 陽性, 未実施）
5. 薬剤投与歴	抗菌薬（投与有無・薬品名・投与開始日） 止痢剤（投与有無・薬品名・投与開始日） 整腸剤（投与有無・薬品名・投与開始日）
6. 転帰	溶血性尿毒症症候群の発症（有無・不明） 最終受診時点の転帰 治癒（症状は完全に消失し感染前の健康状態まで回復） 後遺症あり（何らかの後遺症があり継続しての通院が必要） 死亡（今回の感染症の経過中に死亡） 不明 最終受診日（転帰死亡の場合は死亡日）

等は現在執筆中の論文に明記することとする。

B.3. 曝露因子とアウトカム

本研究で評価した曝露因子は、抗菌薬投与（有無）、抗菌薬の種類別投与（ホスホマイシン・ニューキノロン系薬・ラクタム系薬・他・なし）、止痢剤投与（有無）、EHEC の血清型（O157 とそれ以外）、抗菌薬投与開始日から HUS 発症日までの日数とした。本研究におけるアウトカムは HUS の発症とした。

なお、研究に関する詳細な統計解析方法

C. 研究結果

2017 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに NESID に登録された EHEC 感染症は 7760 人であった。そのうち 182 人(2.3%)が HUS を発症したと報告されており、これをケース群とした。各ケースを性別・年齢(0～6 歳、7～15 歳、16～64 歳、<64 歳の 4 つのカテゴリー)、血便有無で 1:5 のコントロール

群にマッチングさせた。その結果、研究対象として 1092 人(ケース 182 人、コントロール 910 人)を選定し、各患者の届出医師・医療機関に対して調査票を送付した。

調査票を回収し、適格性を確認した後、ケース群のうち HUS の診断基準を満たさない症例は除外した(10 例[5.5%])。コントロール群は、経過の中で HUS を発症していたことが判明した場合(12 例[1.3%])、または無症状保菌者であった場合(33 例[3.6%])は除外した。最終的にケース 90 人(49%)、コントロール 371 人(41%)を解析対象とした。

C.1. ケースとコントロールのベースライン特性

表 4 に NESID における HUS 発症者と非発症者、および HUS 発症者とマッチングさせたコントロール群、最終的に解析を行ったケース群・コントロール群の患者特性を示す。解析用データセットのケース群の分布は NESID の HUS 発症者の分布と概ね一致しており、解析用データセットのコントロール群はマッチング後コントロール群の分布と概ね一致していた。最終的に解析に用いたケース群とコントロール群は、地域分布の違いを除いてベースラインの特性に有意な差はなかった(表 4)。

一方でケースは女性である割合が高かった($p=0.341$)。ケースでは嘔吐($p<0.001$)、発熱($p<0.001$)、重度の血便($p<0.001$)を認めた割合がコントロール群に比べて有意に高かった。ベロ毒素 1 型は、ケースで群はコントロール群に比べて有意に検出率が低かった($p<0.001$)。ケース群では血清型 O157 の検出頻度が有意に高く($p<0.001$)、血清型 O26 を検出した患者で HUS を発症した患者はいなかった($p<0.001$)。合併症や死亡した者の割合はケース群の方が有意に高かった(それぞれ $p<0.001$, 0.007)(表 5)。症例と対照群の検査データを表 6 に示す。

C.2. 治療介入と HUS 発症の関連

単変量条件付きロジスティック回帰分析では、 β -ラクタム系薬剤および止痢剤の調整オッズ比はそれぞれ 2.47 (95%信頼区間 1.54 ~ 3.98)、2.54 (95%信頼区間 1.37 ~ 4.72)であった。ホスホマイシンの調整オッズ比は 0.52 (95%信頼区間 0.33 ~ 0.81)であった。成人に限定したサブグループ解析では、 β -ラクタム系薬の調整オッズ比 3.06 (95%信頼区間 1.26 ~ 7.46)であった。小児のみでのサブグループ解析では、 β -ラクタム(調整オッズ比 2.27、95%信頼区間 1.29 ~ 4.02)および止痢剤(調整オッズ比 2.96、95%信頼区間 1.43 ~ 6.12)という結果が得られた。抗菌薬に関しては、全抗菌薬をまとめた場合は調整オッズ比 0.46 (95%信頼区間 0.28 ~ 0.75)であり、ホスホマイシンに限定すれば調整オッズ比 0.38 (95%CI 0.23 ~ 0.62)であった。

多変量条件付きロジスティック回帰分析では、小児患者において全抗菌薬投与およびホスホマイシンの調整オッズ比はそれぞれ 0.56 (95%信頼区間 0.32 ~ 0.98)、0.58 (95%CI 0.34 ~ 1.01)であった(表 7)。

C.3. 血清型 O157 と HUS 発症との関連

全年齢における主解析、成人と小児に分けたサブグループ解析ともに、単変量条件付きロジスティック解析分析・多変量条件付きロジスティック回帰分析において、血清型 O157 と HUS 発症との間に有意な関連は認められなかった。

C.4. ホスホマイシンの投与タイミングと HUS 発症の関連

EHEC 感染症発症後 2 日以内、5 日以内のホスホマイシン投与とその後の HUS 発症との関連性を解析した。全年齢、成人、小児において、ホスホマイシン投与時期と HUS

発症との間に有意な関連は認められなかった(表 8)。

D. 考察

今回の研究結果から、小児の EHEC 感染症患者において、抗菌薬、特にホスホマイシンによる治療を受けた患者では、HUS 発症リスクが低下する可能性が示唆された。これまで国際的には EHEC 感染症患者に対する抗菌薬投与が HUS 発症に与える影響に関して長きに渡り議論され、未だに賛否両論が分かれていることもあり、我々の研究結果は新たな知見をもたらすことになるものである。全年齢を対象とした解析および成人を対象とした解析では有意な結果は得られなかったが、成人はそもそも HUS の発症者が小児と比較すると圧倒的に少なく、多彩な基礎疾患や薬剤使用などが結果を修飾している可能性がある。

本研究の強みは以下の通りである。研究対象者は日本の EHEC 感染症および EHEC に関連した HUS を発症する母集団を代表するものである。国際的に認められた HUS の診断基準を用いている。患者の重症度を反映する指標として血便の有無を用いて調整した解析をおこなった。これらは日本からの先行研究ではこれまで達成されていなかったため、海外からのメタアナリシスでは我が国からの貴重な研究結果はバイアスの可能性が高いとして解析上考慮されていなかった。また、今回の研究において最終的な解析を行ったサンプルサイズは国際的にも過去最大であることも強調しておきたい。

一方で本研究にはいくつかの研究上の限界がある。観察研究であるため調整されていない未測定の変数因子が存在する可能性を排除することはできない。ホスホマイシンに HUS の予防効果があるとしても、そもそものメカニズムは明らかではない。成人は HUS 発症者が少なく、成人に関するなんらかの

結論を出すためにはサンプルサイズを増やす必要がある。

今回の結果から小児の胃腸炎患者に対してホスホマイシンの投与を行うかどうかには慎重な判断が必要である。少なくともウイルス性胃腸炎に抗菌薬投与が無効であることは自明なため、発症早期のタイミングでは EHEC 以外の他微生物による感染性胃腸炎を含めた他疾患の鑑別に加えて重症度の判定と適切な支持療法が優先される。

本研究の結果、15 歳未満の小児における EHEC 感染症に対するホスホマイシンの投与は、HUS 発症リスクの低下と関連していることが示された。ホスホマイシンは日本やイタリアなど限られた国でしか使用されていない抗菌薬であり、EHEC 感染症に対する抗菌薬投与の有効性に関する研究は非常に限られているのが現状である。今後は日本以外での他の人種や国においても同様の結果が得られるかどうかや、サンプル数を増やして成人でも同様の結論が得られるかどうか、などを検証する必要がある。

E. 結論

15 歳未満の小児における STEC 関連感染症に対するホスホマイシンの投与は、HUS 発症リスクの低下と関連している。

参考文献:

1. Proulx F, et al. Randomized controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157:H7 enteritis. *J Pediatr* 1992;121:299-303.
2. Freedman S, et al. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:1251- 8.
3. Ohnishi K, et al. Does Levofloxacin

- Induce Hemolytic Uremic Syndrome in Patients Infected with Verotoxin-Producing *Escherichia coli* O157 Infections? Jpn J Infect Dis 2012;65:442-3.
4. Ikeda K, et al. Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. Clin Nephrol 1999;52:357-62.
 5. Tajiri H, et al. A role for fosfomycin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. Int J Antimicrob Agents 2015;46:586– 9.
 6. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班, 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. 東京医学社 2014.
- F. 健康危険情報**
特になし
- G. 研究発表**
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
なし

表4. NESID、マッチング後コントロール、解析用データセットそれぞれの患者特性

		NESID		マッチング後		解析用データセット					
		HUS発症者	HUS非発症者	コントロール群		ケース群		コントロール群			
		(n=182)	(n=7578)	(n=910)		(n=90)		(n=371)			
性別	女性	114	(62.6%)	4231	(55.8%)	570	(62.6%)	57	(63.3%)	213	(57.4%)
年齢	0-6	90	(49.5%)	1540	(20.3%)	460	(50.5%)	50	(55.6%)	196	(52.8%)
	7-15	28	(15.4%)	871	(11.5%)	140	(15.4%)	18	(20.0%)	70	(18.9%)
	16-64	41	(22.5%)	4173	(55.1%)	205	(22.5%)	18	(20.0%)	72	(19.4%)
	65歳以上	21	(11.5%)	994	(13.1%)	105	(11.5%)	4	(4.4%)	33	(8.9%)
地域	北海道/東北	18	(9.9%)	1179	(15.6%)	35	(3.8%)	8	(8.9%)	10	(2.7%)
	関東	86	(47.3%)	2807	(37.0%)	98	(10.8%)	41	(45.6%)	43	(11.6%)
	中部	31	(17.0%)	1340	(17.7%)	92	(10.1%)	19	(21.1%)	35	(9.4%)
	近畿	27	(14.8%)	893	(11.8%)	217	(23.8%)	11	(12.2%)	96	(25.9%)
	中国/四国	4	(2.2%)	501	(6.6%)	113	(12.4%)	3	(3.3%)	64	(17.3%)
	九州/沖縄	1	(0.5%)	858	(11.3%)	355	(39.0%)	8	(8.9%)	123	(33.2%)

表5. ケースとコントロールのベースライン特性

		ケース群	コントロール群	p値			
		(n=90)	(n=371)				
症状							
	嘔吐	50/87	(57.5%)	68/365	(18.6%)	<0.001	
	下痢	85/89	(95.5%)	355/370	(95.9%)	0.772	
	腹痛	75/84	(89.3%)	288/347	(83.0%)	0.183	
	発熱	69/88	(78.4%)	140/365	(38.4%)	<0.001	
	血便	74/89	(83.1%)	305/370	(82.4%)	1	
		軽度	12/61	(19.7%)	107/278	(38.5%)	0.005
		中等度	25/61	(41.0%)	134/278	(48.2%)	0.325
		重症	24/61	(39.3%)	37/278	(13.3%)	<0.001
STEC							
	便培養陽性	54/90	(60.0%)	363/367	(98.9%)	<0.001	
	ベロ毒素	VT1	23/62	(37.1%)	246/367	(67.0%)	<0.001
		VT2	44/62	(71.0%)	210/367	(57.2%)	0.05
		陽性型不明	7/62	(11.3%)	36/367	(9.8%)	0.653
	血清型	O157	65/79	(82.3%)	216/365	(59.2%)	<0.001
		O26	0/79	(0.0%)	89/365	(24.4%)	<0.001
		O103	2/79	(2.5%)	13/352	(3.6%)	1
		O111	1/79	(1.3%)	15/365	(4.1%)	0.325
		Others	11/79	(13.9%)	32/365	(8.8%)	0.205
	抗ベロ毒素抗体	34/36	(94.4%)	23/30	(76.7%)	0.068	
透析実施		27/85	(31.8%)	-	-	-	
臨床的予後	治癒	72/85	(84.7%)	354/357	(99.2%)	<0.001	
	なんらかの後遺症	10/85	(11.8%)	2/357	(0.6%)	<0.001	
	脳症	13/89	(14.6%)	-	-	-	
	死亡	3/85	(3.5%)	0/357	(0.0%)	0.007	

表6. 血液検査結果の比較

血液検査実施			ケース群 (n=90)				コントロール群 (n=371)			
			90		(100%)		254		(68%)	
			Mean	SD	Missing data		Mean	SD	Missing data	
WBC	×10 ³ /μL	初回	14.5	(6.5)	0	(0%)	10.35	(3.5)	0	(0%)
		最悪値	20.87	(12.2)	0	(0%)	12.06	(5.9)	49	(19%)
Hemoglobin	g/dL	初回	12.93	(2.6)	0	(0%)	13.52	(1.4)	2	(1%)
		最悪値	6.46	(1.4)	0	(0%)	12.3	(1.9)	50	(20%)
Platelet	×10 ⁴ /μL	初回	19.9	(13.3)	0	(0%)	26.72	(8.5)	3	(1%)
		最悪値	2.39	(2.1)	0	(0%)	23.59	(8.8)	51	(20%)
CRP	mg/dL	初回	2.89	(3.7)	0	(0%)	1.51	(2.7)	6	(2%)
		最悪値	6.27	(6.8)	0	(0%)	2.93	(5.4)	54	(21%)
BUN	mg/dL	初回	33.34	(40.1)	1	(1%)	12.41	(7.8)	30	(12%)
		最悪値	68.2	(39.6)	0	(0%)	15.2	(14.2)	64	(25%)
Creatinine	mg/dL	初回	1.2	(2.1)	0	(0%)	0.55	(0.7)	30	(12%)
		最悪値	2.80	(2.6)	0	(0%)	0.73	(1.4)	63	(25%)
Sodium	mEq/L	初回	135.2	(4.2)	2	(2%)	138.9	(3.4)	37	(15%)
		最悪値	132.2	(4.4)	0	(0%)	137.3	(3.5)	66	(26%)
AST	IU/L	初回	47.1	(42.9)	1	(1%)	26.52	(14.6)	29	(11%)
		最悪値	123.7	(135.9)	0	(0%)	34.36	(28.2)	64	(25%)
ALT	IU/L	初回	24.7	(27.4)	1	(1%)	15.99	(9.3)	29	(11%)
		最悪値	69.81	(63.8)	0	(0%)	25.66	(31.1)	64	(25%)

表7. 治療介入とHUS発症の関連

変数	ケース群	コントロール群	matched OR (95% CI)		matched OR (95% CI)			
			Unadjusted	p value	Adjusted	p value		
全年齢	全ての抗菌薬	58/90	275/360	0.652 (0.418-1.018)	0.06	0.717 (0.446-1.153)	0.17	
	ホスホマイシン系	37/90	205/360	0.562 (0.361-0.876)	0.011	0.757 (0.471-1.217)	0.25	
	キノロン系	5/90	40/360	0.607 (0.232-1.589)	0.309	0.831 (0.301-2.296)	0.721	
	マクロライド系	3/90	17/360	0.832 (0.262-2.649)	0.756	0.599 (0.178-2.020)	0.409	
	ラクタム系	25/90	43/360	2.473 (1.537-3.979)	<0.001	1.326 (0.792-2.221)	0.283	
	止痢剤	13/85	16/341	2.542 (1.370-4.717)	0.003	2.073 (1.067-4.027)	0.031	
	整腸剤	70/84	304/347	0.691 (0.383-1.248)	0.22	0.861 (0.461-1.609)	0.639	
	成人	全ての抗菌薬	18/22	71/103	2.170 (0.730-6.453)	0.163	1.566 (0.455-5.393)	0.477
		ホスホマイシン系	9/22	24/103	1.701 (0.722-4.008)	0.224	1.405 (0.509-3.882)	0.512
		キノロン系	5/22	33/103	0.785 (0.286-2.150)	0.637	1.070 (0.354-3.231)	0.905
マクロライド系		0/22	7/103	-	-	-	-	
ラクタム系		9/22	20/103	3.064 (1.259-7.456)	0.014	1.881 (0.688-5.138)	0.219	
止痢剤		4/22	7/99	1.842 (0.589-5.761)	0.294	1.838 (0.321-10.534)	0.494	
整腸剤		18/22	81/101	0.934 (0.313-2.789)	0.902	0.755 (0.210-2.712)	0.666	
小児		全ての抗菌薬	40/68	204/257	0.457 (0.277-0.754)	0.002	0.561 (0.323-0.977)	0.041
		ホスホマイシン系	28/68	181/257	0.413 (0.253-0.676)	<0.001	0.590 (0.338-1.029)	0.063
		キノロン系	0/68	7/257	-	-	-	-
	マクロライド系	3/68	10/247	1.179 (0.366-3.790)	0.783	0.968 (0.274-3.423)	0.96	
	ラクタム系	16/68	23/257	2.273 (1.286-4.017)	0.005	1.114 (0.590-2.104)	0.739	
	止痢剤	9/63	9/242	2.955 (1.426-6.121)	0.004	2.651 (1.207-5.823)	0.015	
	整腸剤	52/62	223/246	0.601 (0.299-1.209)	0.153	0.997 (0.476-2.087)	0.994	

表8. ホスホマイシン投与のタイミングとHUS発症との関連

ホスホマイシン投与の タイミング	ケース群 n=90	コントロール群 n=371	matched OR (95% CI)		matched OR (95% CI)		
			Unadjusted	p value	Adjusted	p value	
全年齢	2日以内	22/90	90/371	0.943 (0.574-1.550)	0.818	1.100 (0.647-1.871)	0.724
	5日以内	32/90	147/371	0.809 (0.518-1.262)	0.35	0.846 (0.525-1.363)	0.492
成人のみ	2日以内	4/22	12/105	1.349 (0.440-4.134)	0.601	1.090 (0.270-4.409)	0.904
	5日以内	6/22	21/105	1.199 (0.462-3.112)	0.71	1.037 (0.317-3.395)	0.952
小児のみ	2日以内	18/68	78/266	0.874 (0.505-1.514)	0.632	1.072 (0.598-1.921)	0.816
	5日以内	26/68	126/266	0.735 (0.448-1.206)	0.223	0.812 (0.476-1.383)	0.443

平成31年度 厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
分担研究報告書

腸管出血性大腸菌の病原体保有者に対する
抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討する後ろ向きコホート研究

研究分担者 氏名

宮入 烈	国立成育医療研究センター 感染症科
砂川 富正	国立感染症研究所 感染症疫学センター(第二室)
佐古 まゆみ	国立成育医療研究センター 臨床試験推進室
窪田 満	国立成育医療研究センター 総合診療部

研究協力者: 氏名

明神 翔太	国立成育医療研究センター 感染症科
小林 徹	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
清家 美和子	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
岡田 真実	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
朴 慶純	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
高橋 琢理	国立感染症研究所 感染症疫学センター(第二室)
安岡 圭子	世田谷保健所 感染症対策課
中坪 直樹	東京都福祉保健局 健康安全部 感染症対策課
岡部 信彦	川崎市健康福祉局 健康安全研究所
三崎 貴子	川崎市健康福祉局 健康安全研究所

研究要旨

腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症の病原体保菌者は、便中から排菌の陰性化が確認されるまで、就業や就学を停止することが義務づけられ、社会的な喪失は大きい。排菌期間に影響を及ぼす因子は明らかではなく、特に無症候性保菌者に対する抗菌薬投与の是非についても議論が残るところである。今回我々は東京都内で報告された EHEC 感染症に関して、国立感染症研究所が保有する感染症発生動向調査システム(NESID)と各保健所が有する積極的疫学調査票を起点とした疫学調査を計画した。新型コロナウイルス感染症の国際的な流行に伴い、保健所や地方衛生研究所の協力が不可欠な本研究の開始は大幅に遅延したが、研究計画の中で EHEC 感染症に関する積極的疫学調査で収集された情報や NESID の情報を臨床研究へ応用方法する方法を確立することができた。

A. 研究目的

腸管出血性大腸菌(Enterohemorrhagic *Escherichia coli*; EHEC)は毒素を産生し、出血性腸炎や溶血性尿毒症症候群(Hemolytic Uremic Syndrome; HUS)の原因となるほか、胃腸炎症状の有無に関わらず食中毒や施設での二次伝播によるアウトブレイクの原因となる。EHEC 感染症は、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)」では三類感染症に位置付けられており、診断した医師は直ちに管轄保健所に発生届を提出しなければならない。保健所は診断した医師からの届出の内容を確認の上、感染症発生動向調査事業(NESID, National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases)に入力登録する。我が国の2018年度のEHEC 感染症報告数は約4,000件で、うち患者約2600件、無症状病原体保有者(患者発生時の積極的疫学調査や調理従事者等の定期検便などで発見される)は約1,300件であった¹⁾。

ごく少量の菌量でも二次感染の原因となりうるため、EHEC 感染症患者(患者・無症状病原体保有者)では、便培養陰性化が確認されるまで飲食物の製造・販売・調製又は取扱いの際に飲食物に直接接触する業務への就業が制限される。我が国における便培養陰性化の定義は患者と無症状病原体保有者で異なる。患者では24時間以上の間隔をおいた連続2回(抗菌薬を投与していた場合には、服薬中と服薬中止後48時間以上を経過した時点での連続2回)の検便においていずれも病原体が検出されないこと、無症状病原体保有者は1回の検便において病原体が検出されないこととしている。

EHEC 保菌者の排菌期間に関する研究は散見され、中央値20~30日と報告しているものが多い²⁾。ドイツのESBL産生性大腸菌O104:H4アウトブレイク事例の報告が、

EHEC による患者に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連についての解析をした唯一の先行研究である²⁾。5つの高次医療機関に入院した321人(抗菌薬投与111人、非投与147人、不明63人 / HUS209人、非HUS88人、不明24人)を対象とした。排菌期間の定義は便検査陽性日から最終便検査陰性日までとした。全体の排菌期間は17-18日(95% 12-22)であった。抗菌薬(アジスロマイシン・メロペネム・シプロフロキサシン)投与群は非投与群と比較して排菌期間は有意に短かった(13-14, 95%CI 11-18 vs 33-34, 95%CI 15-43, log-rank test: $P<.001$)。年齢別の排菌期間は0-15歳が他の年齢群(16-30歳、31-45歳、>45歳)と比較して有意に長かった(log-rank test: $P<.001$)。

EHEC の無症状病原体保有者に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連は先行研究がなく不明である。また、患者に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連に関する先行研究は上述のドイツにおける高次医療期間への入院を要したアウトブレイク事例の検討しか存在せず、孤発例・および軽症患者を含め一般化ができる結果ではない。加えてEHEC 感染症に対して我が国で使用されることのあるホスホマイシンが保菌者の排菌期間を短縮させる効果があるのかは不明である。EHEC 感染症患者に対する抗菌薬投与が保菌後の二次伝播を減少させるかどうかは不明である。

本研究はEHEC 感染症患者と無症状病原体保有者に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究はEHEC 感染症患者(患者・無症状病原体保有者)に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討する後ろ向きコホート研究である。患者と無症状病原体保有者では便培養陰性化の確認方法が異なるため、

患者群と無症状病原体保有者群の二群に分けて、それぞれの群で抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討した。

感染症発生動向調査に2017年1月1日以降2018年12月31日までに東京都内保健所に対して届けられ、感染症発生動向調査システム(NESID)に入力された、ステータス確認済みのEHEC感染症患者全てに関する「NESID番号」「報告年月日」「保健所受理日」「年齢」「性別」「届出元医療機関名」「届出先保健所名」に関する電子データを、国立感染症研究所感染症疫学センターから東京都の承諾の元に国立成育医療研究センターの研究者に提供された。国立成育医療研究センターの研究者は、届出先保健所に情報提供(質問票回答)を要請する方針とした。

本研究は厚生労働省の用命をうけ、国立感染症研究所感染症疫学センターの協力のもと、国立成育医療研究センターが主体となって実施し、東京都内保健所及び東京都健康福祉保健局の協力のもと行われた。本研究の実施に際しては国立成育医療研究センター・国立感染症研究所における倫理審査委員会での審査を完了し承認を得た。

B.1. 研究対象者

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない場合を研究対象者とした。

選択基準

1. 感染症法に基づきEHEC感染症として東京都内の各保健所に届け出られ、2017年1月1日以降2018年12月31日の期間に感染症発生動向調査(NESID)に登録された者。

除外基準

1. 保健所の研究協力が得られない場合。
2. 必須事項に欠損があり、回答した保健所への問い合わせによっても不明である場合。
3. 医療機関からの届出が便培養陽性によるものではなく、EHECの初回検出日が不明な場合。
4. 患者本人や家族から研究対象となることを拒否する意思表示があった場合。

B.2. 調査項目

本研究で収集予定とした項目はNESIDから収集する情報、各保健所から臨床情報記録用紙として収集する情報に分けられる。NESIDから収集する情報は以下の通りである。2017年1月1日以降2018年12月31日までに東京都内の各保健所にEHEC感染症として届け出られ、NESIDに登録された患者に関する、「NESID番号」「届出先保健所名」「性別」「報告年月日」「保健所受理日」「届出元医療機関名」「年齢」の情報。各保健所から臨床情報記録用紙として収集する情報は表1の通りである。

表 1. 調査項目

分類	項目
1. 患者背景	生年月 定期検便の該当(なし・あり・不明) 職業(なし・あり・不明) 職種(食品従事者・保育従事者・その他(詳細))

2. 腸管出血性大腸菌感染症の診断方法	<p>初回検体採取日（日付・不明） 初回結果判定日（日付・不明） ペロ毒素(VT1VT2・VT1・VT2・VT 陽性型不明・その他(詳細)・未実施) 血清型(O157・O26・O103・O111・その他(詳細)・未実施) 血清抗ペロ毒素抗体（陽性・陰性・未実施）</p>
3. 症状と経過	<p><u>区分（患者・無症状病原体保有者）</u> 推定感染経路（人から・食品・水・動物・その他(詳細)・不明） 推定感染経路が人からの場合に回答 患者との関係（同居者（家族含む）・勤務先・保育園/幼稚園/学校・入所施設・その他(詳細)・不明）</p> <p>区分「患者（症状あり）」の場合に回答 初診日（日付・不明） 嘔吐（症状有無・不明、症状出現日・不明） 下痢（症状有無・不明、症状出現日・不明） 腹痛（症状有無・不明、症状出現日・不明） 発熱（症状有無・不明、症状出現日・不明） 血便（症状有無・不明、症状出現日・不明） HUS（有無・不明、診断日・不明）^{*5}</p>
4. <u>便培養検査歴</u>	<p>検体採取日 検査結果（陰性・陽性） 最終的な便培養陰性化の有無 陰性化を確認できなかった理由（死亡・転居・現在も排菌中・その他(詳細)）</p>
5. <u>薬剤投与歴</u>	<p>抗菌薬（投与有無・不明、薬剤名、投与開始日） 制吐剤（投与有無・不明、薬剤名、投与開始日） 止痢剤（投与有無・不明、薬剤名、投与開始日） 整腸剤（投与有無・不明、薬剤名、投与開始日）</p>
6. <u>疫学・環境調査</u>	<p>排便の状況（自立・おむつ使用・後始末ができない・便失禁あり・不明） 集団生活（なし・あり・不明） ありの場合に詳細：保育園/幼稚園・小学校・中学校・高校・専門学校/大学・施設入所・施設通所・その他(詳細) 住居形態（戸建て・共同住宅（マンション・団地・アパートなど）・下宿・寮・その他(詳細)・不明） 便所（患者専用・家族と共用・他の世帯と共用・不明） シャワー洗浄設備（有無） 手洗い設備（有無） 手拭タオル（なし・ペーパータオル・個人専用タオル・温風ドライヤー・共用タオル） 下水道（有無・不明）</p>

	飲用水（上水道 塩素消毒なし・上水道 塩素消毒あり・井戸水 専用・井戸水 共用・不明） 炊事場（患者専用・家族と共用・他の世帯と共用・不明） 風呂（患者専用・家族と共用・他の世帯と共用・不明） 動物飼育（有無・不明） 動物飼育ありの場合（サル・犬・猫・カメ・その他（詳細））
7. 行政措置と二次調査	就学/就業制限（なし・あり） ありの場合、就学/就業制限の期間 指導の有無 ありの場合 指導の内容（清潔遵守・消毒法・服薬遵守・家庭内調理・再排菌の可能性の説明・その他（詳細）・不明） 二次調査対象者の有無（なし・あり） ありの場合、二次調査対象者数 対象者中二次感染例と判断した人数

B.3. アウトカム

アウトカムは排菌期間とした。排菌期間は「初回便培養陽性日(初回結果判定日)から便培養陰性日までの日数」と定義する。ただし複数回の便培養陰性確認が行われていた場合は、翌日以降の複数回検査のすべてが陰性である場合の1回目の検査日までとする。死亡例や転居、現在も排菌が継続しているなどの理由により便培養陰性化の確認ができていない場合は、2019年9月30日までの最終便培養陽性日をもって打ち切りとした。

C. 研究結果

本分担研究は平成31年度内での研究開始と集計・解析を計画していたが、研究開始準備が整った矢先に新型コロナウイルス感染症の流行が始まり、東京都内保健所における実施が困難な状況となった。令和2年5月上旬現在で研究開始には至っていない。

D. 考察

令和2年5月上旬現在で本来の研究目的は果たせていない状況ではあるが、研究開始に向けた準備を行ってきた中でこれまで未解決であったいくつかの検討事項が判明したため、これらを中心に報告する。

まず NESID の情報を起点とした臨床研究

の実施が可能なのかどうかという問題点が存在した。EHEC 感染症は三類感染症に位置付けられており、診断した医師は直ちに管轄保健所に発生届を提出しなければならない。保健所が収集した情報は NESID に登録され、このデータベースは登録した保健所や地方衛生研究所、国立感染症研究所、厚生労働省のみが閲覧権限がある。原則として感染症発生動向調査やアウトブレイク時の疫学調査などの公衆衛生上の目的のみでの利用が許可されていることもあり、今回の臨床研究としての利用に関しては議論が必要であった。EHEC 感染症の排菌期間に関しては先行研究が非常に少ないこともあり、特に無症状病原体保有者に対する治療や便培養陰性化の確認回数・タイミングなどは各自治体の判断に委ねられているところが大きい。公衆衛生上の重要な命題であることを東京都内保健所、および国立感染症研究所・厚生労働省と認識を共有した。具体的には、都内保健所の感染症対策予防課長会・特別区保健衛生主幹部長会・都保健所長会などで研究概要に関する説明と意見交換を行った。この上で厚生労働省から研究の実施に関して全国自治体に対する通知を発出していただき、広く周知した。研究計画に関して研究用ホームページに公開した。

一方で NESID 番号を用いることで、NESID にアクセスできる各保健所や地方衛生研究所・国立感染症研究所・厚生労働省においては患者個人情報に関連づけることができるため、これを個人情報として扱うかどうかは慎重な判断が必要であった。研究者が NESID 番号を保有したとしても NESID 自体にアクセスすることができないため、NESID 番号の利用が各保健所内での対象者同定のみで使用され、かつ対象者同定から調査票への回答までの流れに研究者が関与しないこと、対象者が研究への参加辞退の意志を表明できるように最大限の機会を設ける努力を行う計画であること、などを条件に NESID 番号の提供に関しては最終的に許可された。国立感染症研究所内では NESID 情報の研究者への提供に関して前例は存在するが所定の手続き方法が決まっていなかったが、今回の流れが文書として記録・保存されることになったため今後同様の研究計画が立案された際には応用できる内容になると考えられる。

次に保健所や地方衛生研究所が有する積極的疫学調査票のフォーマットは全国的には統一されていないことや、三類感染症共通のものであるため調査項目には EHEC 感染症には適さない内容が多いこと、病原菌保菌者に対する便培養陰性化の確認タイミングや方法が統一されていないことなどが明らかになった。特に飲食業などの特定の業種に就業する保菌者に対しては職務復帰に便培養陰性化が義務付けられているにも関わらず、そのタイミングや陰転化確認の回数などの判断は自治体に委ねられているところ

が大きく、現場の苦勞が大きいことが推察された。抗菌薬投与が排菌期間の短縮に効果があるかどうかエビデンスが乏しい中、長期排菌者に対して他に選択肢がなく抗菌薬が投与される事案も多いようであった。抗菌薬適正使用と薬剤耐性の問題が国際的にも注目される中で、本研究の結果から何らかのエビデンスが生まれることが期待される。

研究の開始自体が延期となっている現状ではあるが、すでに研究開始のための準備はすべて整っている。公衆衛生上の重要なテーマであることは明らかなため、社会情勢の推移を見ながら東京都内保健所の実施が現実的となるタイミングを見て研究を開始したい。

E. 結論

EHEC の病原体保有者に対する抗菌薬投与が排菌期間に与える影響は公衆衛生上の観点からも喫緊に解明すべきである。東京都内保健所に対する疫学調査の準備が整っているため、今後は研究を開始するための適切なタイミングを判断する必要がある。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

平成31年度 厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
分担研究報告書

腸管出血性大腸菌感染症に伴う脳症発症例の
臨床的・画像的特徴を検討する症例集積研究

研究分担者 氏名

宮入 烈 国立成育医療研究センター 感染症科
久保田 雅也 国立成育医療研究センター 神経内科
壺井 伯彦 国立成育医療研究センター 集中治療科

研究協力者 氏名

明神 翔太 国立成育医療研究センター 感染症科
阿部 裕一 国立成育医療研究センター 神経内科
高梨 潤一 東京女子医科大学八千代医療センター 小児科
森 壱 東京大学大学院医学系研究科 放射線医学講座

研究要旨

腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症に罹患した患者の一部は、溶血性尿毒症症候群(HUS)脳症を発症し重篤な転帰をとる事も少なくない。疾患頻度の低さから、過去最大の症例集積研究は我が国からの21例の報告であるほか、脳症の予後改善にステロイドパルス療法が有効である可能性を示した報告などが存在するが、国内の疫学と診療実態を明らかにするためにはより大規模な検証が必要である。我々は日本国内で発生したHUS脳症の診療実態を明らかにするために調査票を用いた症例集積研究を開始した。研究デザインを作成するにあたり、我が国におけるHUS脳症の発生頻度は実際よりも過小評価されている可能性が明らかになった。平成31年度は目標サンプルサイズには到達しなかったが、集学的な治療に関わらず不幸な転帰をたどる症例が一定数存在することが明らかになりつつある。国内のHUS脳症に関する診療実態と疫学を把握するための新たな知見が得られるように今後も研究を進めていく。

A. 研究目的

腸管出血性大腸菌(enterohemorrhagic *Escherichia coli*; EHEC)は毒素を産生し、出血性腸炎や溶血性尿毒症症候群(Hemolytic Uremic Syndrome; HUS)の原因となる。EHEC感染症ではHUS発症と相前後して3~25%に急性脳症を合併することがあり一般的に予後は不良である^{1,2)}。HUS発

症者における神経学的合併症のリスク因子としては、WBC高値、CRP高値、Na低値、LDH上昇、Cr上昇³⁾、女性、RBC上昇⁴⁾などの報告があり、脳症発症のリスク因子としてはフェリチン上昇⁵⁾、LDH上昇、Cr上昇³⁾が報告されている。

EHEC感染症による脳症に対する特異的治療として確立したものは存在しない。ス

テロイドパルス療法や血漿交換療法の効果について検討した研究は症例報告やアウトブレイク事例などの小規模なもののみであり、十分なエビデンスが得られていないのが現状である。高梨らは2011年の富山県を中心として発生したEHEC O111 集団感染事例(86名:HUS34名, 脳症21名, 5名脳症により死亡)の報告で、予後不良例(6例, うち死亡5例)と予後良好例(15例)との比較から、ステロイドパルス療法の有効性を示した²⁾。Dundasら、Colicらは成人における少数例での後方視的検討でEHEC感染症による脳症に対する血漿交換療法の有効性を報告した^{6,7)}。集学的治療を行なった場合でも脳症は依然予後不良であり、今後予後改善に向けて脳症発症患者の詳細調査が必要である。

以上より本研究の目的は以下の通りとした。

1. EHEC感染症による脳症の臨床経過を記述し、我が国の医療機関における診療実態を明らかにする。
2. EHEC感染症による脳症に対するステロイドパルス療法、血漿交換療法の有効性を検討する。
3. HUSガイドラインの改訂に寄与する。

B. 研究方法

対象:

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を研究対象者とした。

適格基準:

2011年6月1日から2018年12月31日までにEHEC感染症と診断された患者であること。HUS感染症に併発する脳症患者であること。EHEC感染症、および併発する脳症の診断定義は我が国のガイドラインにならった。EHEC感染症を発症した時点で15歳未満の小児患者であること。

除外基準:

画像データ(頭部CTまたはMRI)が得られなかった場合。患者本人や家族から研究対象となることを拒否する意思表示があった場合。

目標登録者数:

HUSに続発する脳症患者数は我が国では年間約10名程度であり発症頻度は高くない。上記対象期間に75名程度の発症があるとし、目標症例数は50例(回収率65%)とする。これはHUSに続発する脳症に関して報告した先行研究のいずれにおける症例数よりも多い。このため各症例の詳細な経過・画像の検討を行うことで、我が国のHUSに続発する脳症に対する診療実態が明らかになることが期待できると考えた。

調査方法:

厚生労働省から都道府県(保健所設置市及び特別区含む)及び日本医師会あてに本研究に関する通知が2019年10月に発出された。全国の小児神経専門医のネットワークで構成される小児神経症例検討会のメーリングリストで研究協力依頼を発出した。研究対象者に該当する症例経験があった医師・医療機関は研究協力の意思がある場合、研究班に対して情報提供が可能である旨の連絡を行っていただいた(メール・電話等)。研究協力の意思表示のあった医師(医療機関)に対して調査票一式を送付し、診療録を参照しながら回答いただいた。回答済みの調査票は経過中に撮影された頭部画像データとともに研究事務局に返送を依頼した。研究事務局では調査票を解析するとともに、頭部画像は研究協力者(高梨・森)による画像読影チームにより解析した。

本研究の調査票で収集した項目は(1)全国の小児神経専門医からCRFとして収集する

情報、(2)画像読影チームによる読影所見
に分けられる。

(1)全国の小児神経専門医から調査票として収集する項目は以下の通りである

患者背景	<p>生年月 初診時の体重(整数で記載、または不明) 紹介元医療機関名(有無、ありの場合医療機関名・紹介元医師名) 在胎週数(正期産・早産・過期産・不明) 出生体重(>4,000g・2,500～3,999g・1,500～2,499g・1,000～1,499g・～999g・不明) 基礎疾患の有無(有無・不明) 基礎疾患名(悪性新生物・慢性腎疾患・慢性呼吸器疾患・慢性心疾患・内分泌疾患・膠原病・糖尿病・先天性代謝異常・血液疾患・免疫疾患・神経筋疾患・慢性消化器疾患・染色体異常・その他自由記載) 基礎疾患に対する薬物治療(なし・抗菌薬・NSAIDs・降圧薬・糖尿病薬・免疫抑制薬・抗てんかん薬・テオフィリン系薬・その他自由記載)</p>
感染原因・経路	<p>経口感染 被疑食品の摂取日(日付・または不明) 被疑食品の詳細(不明・推定または確定・詳細自由記載) 接触感染 接触日(日付・不明) 感染源(不明・胃腸炎患者・動物・その他自由記載)</p>
腸管出血性大腸菌感染症診断のための検査	<p>便培養からの腸管出血性大腸菌検出(有無) ベロ毒素(VT1VT2・VT1・VT2・VT 陽性型不明・その他・未実施) 血清型(O157・O26・O103・O111・その他自由記載・未実施・不明) 血清抗ベロ毒素抗体(陽性・陰性・未実施・不明)</p>
胃腸炎症状	<p>嘔吐(症状有無・不明、症状出現日・不明) 下痢(症状有無・不明、症状出現日・不明) 腹痛(症状有無・不明、症状出現日・不明) 血便(症状有無・不明、症状出現日・不明) 発熱(症状有無・不明、症状出現日・不明、最高体温、最高体温記録日)</p>
HUS の診断	<p>HUS の診断日(日付・または不明) ヘモグロビン(HUS の診断に用いた検査結果、診断に用いた検査日が異なる場合の検査日) 血小板数(HUS の診断に用いた検査結果、診断に用いた検査日が異なる場合の検査日) 血清クレアチニン/Cr(HUS の診断に用いた検査結果、診断に用いた検査日が異なる場合の検査日) 破碎状赤血球の所見(有無・不明、診断に用いた検査日が異なる場合の検査日)</p>
脳症の診断	<p>腸管出血性大腸菌感染症に伴う脳症の発症(診断基準の該当項目・脳症診断日) 挿管前の意識障害最悪値(合計点数・不明) 開眼機能(4点:自発的に開眼、3点:呼びかけにより開眼、2点:痛み刺激により開眼、1点:なし)</p>

	<p>言語機能(5点:見当識あり、4点:混乱した会話、3点:不適当な発語、2点:理解不明の音声、1点:なし)</p> <p>運動機能(6点:命令に応じて可、5点:疼痛部へ、4点:逃避反応として、3点:異常な屈曲運動、2点:伸展反応(除脳姿勢)、1点:なし)</p> <p>意識障害の記録日(日付・または不明)</p> <p>異常言動(有無、内容自由記載)</p>
検査	<p>下記の項目の医療機関初診時、HUS 診断日、脳症診断日(日付と検査日)</p> <p>白血球数</p> <p>ヘモグロビン</p> <p>血小板数</p> <p>C 反応性蛋白/CRP</p> <p>血清尿素窒素/BUN</p> <p>血清クレアチニン/Cr</p> <p>血清 Na 濃度</p> <p>AST(GOT)</p> <p>ALT(GPT)</p> <p>LDH</p> <p>Ferritin</p> <p>D-Dimer</p> <p>FDP</p> <p>PT-INR</p> <p>APTT</p>
薬剤投与・治療介入歴	<p>抗菌薬(投与使用有無、薬剤名、投与使用開始日)</p> <p>制吐剤(投与使用有無、薬剤名、投与使用開始日)</p> <p>止痢剤(投与使用有無、薬剤名、投与使用開始日)</p> <p>整腸剤(投与使用有無、薬剤名、投与使用開始日)</p> <p>NSAIDs(投与使用有無、薬剤名、投与使用開始日)</p>
転帰および神経学的予後	<p>転帰(生存退院・死亡)</p> <p>以下のスコアリング(入院前・最終フォローアップ時)</p> <p>粗大運動能力分類システム GMFCS(レベル、不明)</p> <p>PCPC スケール(正常・軽度の障害・中等度の障害・高度の障害・昏睡/植物状態・脳死/死亡・不明)</p>
けいれんと脳波所見	<p>下記の項目の感染後脳症発症前・脳症急性期・脳症慢性期の所見</p> <p>けいれんの有無(有無・不明)</p> <p>けいれん有りの場合</p> <p>発作のタイプ(運動性全身性・運動性焦点性・非運動性・脳波上の発作のみ・不明)</p> <p>発作の頻度</p> <p>発作の最長持続時間</p> <p>脳波実施の有無(有無・不明)</p> <p>脳波実施有りの場合</p> <p>評価日</p> <p>基礎活動(正常・異常・不明)</p> <p>基礎活動異常のタイプ(局在性・左右差・活動性・低活動・病的活動・その他・詳細不明)</p> <p>突発異常波(有無・不明)</p> <p>突発異常波のタイプ(棘波・鋭波・棘徐波・鋭徐波・多棘波・多棘徐波、その他、不明)</p> <p>突発異常波の分布(局在性、部位、その他、詳細不明)</p>

	発作時脳波検出(有無、不明) 発作時脳波の分布(局在性、部位、その他、詳細不明) 発作時脳波パターン
経過表(図)	下記のそれぞれの項目の出現・発生・実行した日付にチェックを入れる形式 イベント(食品摂取・胃腸炎症状・HUS 発症・退院・死亡) 頭部画像(CT・MRI) 入院 ICU 入室 人工呼吸器管理 血液透析 腹膜透析 血漿交換(内容も記載) ステロイドパルス療法(投与量も記載) 免疫グロブリン療法(投与量も記載) 輸血(内容・投与量も記載) その他の特殊治療 脳症発生前後 5 日間の Na 値、水分バランス(数値を該当箇所に記入)

(2)頭部読影所見として収集する項目は以下の通りである。

画像データ	CT MRI 撮影日
所見	脳浮腫(有無) 脳ヘルニア(有無) 脳萎縮(有無)
病変部位	視床(内側・外側・後方・中心部) ADC H/I/L 基底核(尾状核・被殻・淡蒼球) ADC H/I/L 内包 ADC H/I/L 外包 ADC H/I/L 脳幹(部位自由記載) ADC H/I/L 白質(部位自由記載) ADC H/I/L
その他	備考自由記載

C. 研究結果

当該期間において HUS による脳症患者は国立成育医療研究センターでの経験が 9 例あり、令和 2 年 3 月の時点で外部医療機関から 2 例の症例経験に関する協力が得られた。このため平成 31 年度は合計 11 例の症例に関する集計を行った。

国立成育医療研究センターにおいては年度ごとの発症者数は 0-4 例であった。11 例の月齢中央値は 50 ヶ月、9 例が女児であった。血清型は 1 例が O6 によるものであった

が、残りの 10 例では O157 が同定されていた。頭部 CT で異常所見を認めていたのは 7 例であった。神経学的後遺症はなしから死亡まで様々であった(表)。

なお、一例は尿路感染症に続発して発症した重篤な脳症例であり、菌株の解析も含めて分析中である。

現在症例を継続して回収しており、生存例と死亡例について、患者の検査所見や抗菌薬投与、ステロイド投与、血漿交換療法の有無に関する検討はサンプルサイズを増やしてから行う予定である。

D. 考察

我々は平成 30 年度の研究報告で、HUS 脳症に関する全国規模の症例集積研究を実施する上で以下のポイントを考察した。壊死性脳症・多発性梗塞などの様々な病型はそれぞれ異なる病態が想定され、治療介入に対する反応も異なる可能性があること。症例ごとに詳細な検討が必要で専門家による判断を交えた詳細調査が必要であることなどである。このため、我々は全国研究を計画するにあたり、画像データの解析と集中治療室における詳細な経時的な経過を評価できるような調査票・症例経過表(図)を作成した。

症例経験をリクルートするにあたり、HUS 脳症に特異的な届出方法・およびデータベースが存在しないことが明らかになった。EHEC 感染症を診断した医師は感染症法に基づいて直ちに最寄りの保健所に届出を行う必要があり、届出票には脳症発生有無を記載することができるが、発症初期の届出の段階では脳症を発症していない可能性が高い。保健所は EHEC 感染症に関しては排菌の陰性化を確認する必要があるため全例の臨床経過をフォローアップしているが、脳症の診断に至ったかどうか、診断基準を適切に満たしているかどうかの判断は医師の報告によるところが大きい。また、HUS 脳症と診断した場合であっても専用の届出方法は存在せず、急性脳炎に関するものとして届出られている場合がある。国内の EHEC 感染症に関する疫学情報は、保健所の積極的疫学調査の結果を元に国立感染症研究所の感染症発生動向調査データベースに集約されるが、上記理由から EHEC 感染症に続発する脳症の疫学は実際よりもはるかに過小評価されている可能性がある。

我々は研究開始にあたって、HUS 脳症と診断した症例の経験があるかどうかを、小児神経専門医のネットワークを通じて呼びかけ

た上で、全国の医師の自発的な研究協力意思に頼るという方法を取らざるを得なかった。平成 31 年度は国立成育医療研究センターでの経験症例の他に 2 例のみの集計となったが、同研究班の分担研究「腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群発症の発症・予後規定因子を検討する症例対照研究」では 2017 年から 2018 年の 2 年間を対象に回収した 90 例の HUS 発症例のうち 13 例が脳症を発症したと報告を受けているため、これらの回答医師・医療機関に対して追加の協力をいただくなど、今後も引き続き症例のリクルートを進めた上で、過去最大規模の症例集積研究としてアカデミアに報告したいと考えている。

E. 結論

EHEC 感染症に起因する HUS 脳症は集学的な治療に関わらず不幸な転帰をたどることがある。国内での発生頻度を含めた疫学は過小評価されている可能性がある。引き続き症例集積を進め、我が国における HUS 脳症に関する診療実態を報告する必要がある。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表. HUS脳症の症例集積

月齢	性別	血清型	下痢から 脳症まで(日)	頭部CT 異常所見	頭部MRI 異常所見	神経学的 後遺症
89	女	O157	6	+	撮影なし	なし
16	女	O157	5	-	-	なし
54	女	O145	6	-	撮影なし	なし
63	男	O157	4	-	撮影なし	なし
70	女	O157	10	撮影なし	+	軽度
36	女	O157	9	+	+	軽度
99	女	O6	-	+	+	死亡
44	女	O157	10	+	+	死亡
46	女	O157	4	+	撮影なし	死亡
不明	不明	O157	6	+	+	重度
33	女	O157	5	+	不明	なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okubo Y, Miyairi I, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Urayama KY, Yasunaga H	Recent Prescription Patterns for Children With Acute Infectious Diarrhea	J Pediatr Gastroenterol Nutr	68(1)	13-16	2019

厚生労働大臣 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
2. 研究課題名 腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子の検討と医療提供体制の構築のための研究（H30-新興行政-一般-003）
3. 研究者名 （所属部局・職名） 理事長
（氏名・フリガナ） 五十嵐 隆・イガラシ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター 国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

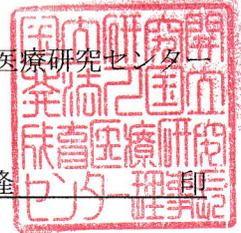
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

令和2年5月8日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立成育医療研究センター
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 五十嵐 隆



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
- 研究課題名 腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子の検討と医療提供体制の構築のための研究（H30-新興行政-一般-003）
- 研究者名（所属部局・職名） 感染症科・診療部長
（氏名・フリガナ） 宮入 烈・ミヤイリ イサオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター 国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

令和2年5月8日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
- 研究課題名 腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子の検討と医療提供体制の構築のための研究（H30-新興行政-一般-003）
- 研究者名 （所属部局・職名） 総合診療部・統括部長
（氏名・フリガナ） 窪田 満・クボタ ミツル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター 国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

令和2年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
- 研究課題名 腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子の検討と医療提供体制の構築のための研究（H30-新興行政-一般-003）
- 研究者名（所属部局・職名） 神経内科・診療部長
（氏名・フリガナ） 久保田 雅也・クボタ マサヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター 国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

厚生労働大臣 殿

令和2年5月8日

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
2. 研究課題名 腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子の検討と医療提供体制の構築のための研究（H30-新興行政-一般-003）

3. 研究者名（所属部局・職名） 臨床研究センター 開発推進部・臨床試験推進室長
（氏名・フリガナ） 佐古 まゆみ・サコ マユミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター 国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

令和2年5月8日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
- 研究課題名 腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子の検討と医療提供体制の構築のための研究（H30-新興行政-一般-003）
- 研究者名（所属部局・職名） 集中治療科・医員
（氏名・フリガナ） 壺井 伯彦・ツボイ ノリヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター 国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

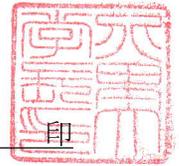
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

2020年 3月 31日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 北里大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 伊藤 智夫



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
- 研究課題名 腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子の検討と医療提供体制の構築のための研究（H30－新興行政－一般－003）
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 小児科学・教授
(氏名・フリガナ) 石倉 健司・イシクラ ケンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター 国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項) _____

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

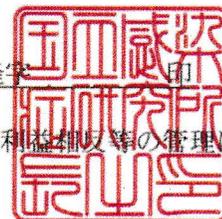
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年4月17日

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆平



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の
発症・予後規定因子の検討と医療提供体制の構築のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・室長
(氏名・フリガナ) 砂川 富正 (スナガワ トミマサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。